BUPRENORFINE

dossier | **buprenorfine**

aanbevelingen voor het gebruik van buprenorfine – hoog gedoseerd – in de behandeling van opiaatafhankelijkheid



Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen vzw

Vanderlindenstraat 15 | 1030 Brussel | T 02 423 03 33 | F 02 423 03 34 | vad@vad.be | www.vad.be

Colofon

Auteurs
Dr. Annemie Vrijders, arts - Dagcentrum De Sleutel, Mechelen
Dr. Jan Van Bouchaute, arts - directeur - MSOC, Gent

Redactie
Geert Verstuyf, stafmedewerker VAD

Layout cover
www.epo.be

Verantwoordelijke uitgever
F. Matthys, Vanderlindenstraat 15, 1030 Brussel
wettelijk depotnummer: D/2004/6030/21



DE DRUGLIJN
078-15-10-20



VAD, Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen vzw
Vanderlindenstraat 15, 1030 Brussel
T 02 423 03 33 | F 02 423 03 34 | vad@vad.be | www.vad.be

Inhoudsopgave

Express info: indien u snel doorheen de tekst wil lezen, lees dan de besluiten in de kaders.

Inleiding

Sinds het begin van de 20ste eeuw is heroïneafhankelijkheid bekend in de Verenigde Staten. In de jaren 60 nam het heroïneprobleem in de Verenigde Staten epidemische vormen aan en een tiental jaar later verspreidde het zich in Europa.
Substitutie van heroïne met het oog op de behandeling van afhankelijkheid dateert uit 1965 toen psychiater dr. Mary Nyswander en internist dr. Vincent Dole met het opioïd methadon een programma voor onderhoudsbehandeling uitwerkten aan de Rockefeller University in New York. Sindsdien krijgen wereldwijd duizenden heroïnomanen in dergelijke substitutieprogramma's een onderhoudsbehandeling.
Cliënten krijgen naast een medische evaluatie en instelling op methadon sociale en psychische begeleiding of therapie en worden gevraagd zich te verbinden tot maatregelen van toezicht op de inname van methadon.

Vanaf 1975 wordt ook in België methadon voorgeschreven binnen verscheidene behandelmodaliteiten. Het kader waarbinnen substitutiebehandeling voor afhankelijkheid wordt toegepast verschilt in beide taalgemeenschappen. In het Franstalig landsgedeelte wordt substitutiemedicatie door artsen binnen hun particuliere praktijk voorgeschreven. In het Nederlandstalig landsgedeelte wordt substitutiebehandeling voornamelijk binnen gestructureerde, multidisciplinaire settings toegepast. Het aantal methadongebruikers in België wordt volgens de Algemeen Pharmaceutische Bond geschat op 10 000.
Het voorschrijven is onderworpen aan een evoluerende reglementering en wettelijk kader.

In België worden sinds 1994 in consensus en sinds 2004 via Koninklijk Besluit twee middelen als substitutie voor opiaatafhankelijkheid erkend: methadon en buprenorfine. Sinds augustus 2003 is buprenorfine in aangepaste posologievorm geregistreerd en terugbetaald in België. Sindsdien is er in Vlaanderen beperkte klinische ervaring en wordt het middel bij de Belgische artsen gepromoot.

In Frankrijk wordt buprenorfine regelmatig voorgeschreven in de algemene praktijk en in Nederland beoordeelde de Nationale Drug Monitor buprenorfine als een effectief substitutiemiddel.
Hier dient men zich te realiseren dat de verslavingszorg in beide landen goed gestructureerd, omkaderd en geëchelonneerd is opgezet en dat substitutiebehandeling met methadon van afhankelijken met een ernstige problematiek enkel in gespecialiseerde settings plaatsvindt.
De laatste 20 jaar verschenen er in toenemende mate wetenschappelijke publicaties over de farmacologische eigenschappen en effectiviteit van buprenorfine.

Doelstelling

Deze publicatie biedt een neerslag van een literatuurstudie over de effectiviteit van buprenorfine en wil aanbevelingen geven over de toepassing ervan in de volgende indicatie

We willen nagaan of buprenorfine effectief is in de behandeling van personen die behoren tot de doelgroep van afhankelijken van opiaten volgens DSM IV-criteria, zowel mannen als vrouwen, al dan niet polydruggebruikers, al dan niet met psychiatrische comorbiditeit. We gaan dit na voor de onderhoudsbehandeling en voor de detoxificatie.

Wat het behandelresultaat betreft, beperken we ons bewust tot de criteria bijgebruik en verlaten van de behandeling aangezien hierover voldoende wetenschappelijke studies gepubliceerd zijn.

We willen deze effectiviteit ook vergelijken met deze van methadon bij dezelfde doelgroep.

We vergelijken de effectiviteit van buprenorfine voor bepaalde behandeldoelen met deze van methadon.

We gaan eveneens na of er specifieke indicaties aangetoond zijn van dit middel bij bepaalde subdoelgroepen zoals depressieve patiënten, eerder jonge, niet chronische en nog goed geïntegreerde patiënten, cliënten die meer gebaat zouden zijn met een alternate-day verstrekking of in bepaalde klinische settings (office-based practice).
Daar buprenorfine eveneens een krachtig narcotisch analgeticum is, gaan we na wat we weten over de veiligheid van dit medicijn dat in deze indicatie in tienvoudig hogere doseringen dan de aangewezen analgetische doseringen wordt voorgeschreven.

Vanuit deze bevindingen willen we aanbevelingen doen om een kwaliteitsvolle, klinische praktijk met buprenorfine te bevorderen, met als doel druggebruik bij heroïnegebruikers stop te zetten of te verminderen, dit enkel gemeten aan bijgebruik en uitval die niet te wijten is aan herstel.

Hierbij beogen we:
- een minimum aan nadelige neveneffecten;
- het gebruik van buprenorfine als substitutiemiddel en als detoxificatiemiddel;
- de toepassing in een ambulante setting en in een residentiële ontwenningsafdeling;
- de toepassing volgens de internationaal erkende richtlijnen wat betreft dosissen bij instelling en onderhoud, gesuperviseerde inname en contra-indicaties, aangezien het meeste gepubliceerde wetenschappelijk onderzoek naar effectiviteit eveneens binnen het kader van deze richtlijnen werd gevoerd.

Methode

Via Medline, de VAD-bibliotheek en handmatig zoeken via de sneeuwbalmethode, selecteerden we gerandomiseerde, dubbel-blind gevoerde klinische studies, meta-analyses en richtlijnen.
We gebruikten de zoektermen buprenorphine [MeSH] en opioïd related disorders [MeSH]. Aanvullend werden artikels opgezocht in Addiction abstracts. Boeken werden opgezocht in Drugscope en Toxibase. We includeerden studies tot en met 2004.
We selecteerden enkel studies waarin het gebruik van buprenorfine werd toegepast volgens de strikte richtlijnen voor wat betreft setting en omkadering.

We behielden die studies die de effectiviteit van buprenorfine onderzochten, gemeten met patiëntretentie en heroïnebijgebruik opgespoord via urinecontroles. Bij deze studies gingen we ook na of er effecten op andere behandeldoelen werden gemeten. Voor de gegevens over de veiligheid van buprenorfine gebruikten we klinische farmacologische en toxicologische studies en beschrijvingen van cohortes.

De bevindingen werden voorgelegd aan een groep van huisartsen en psychiaters met ervaring in de behandeling van drugafhankelijken, ondersteund door stafmedewerkers van de VAD. Er werd tot conclusie gekomen bij consensus onder de deelnemers.
Deze tekst is een uitgave van de Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen vzw en kwam tot stand zonder bijkomende financiering.

Definitie

Substitutiebehandeling is de toediening onder medische supervisie van een voorgeschreven medicijn, verwant aan de psychoactieve stof welke afhankelijkheid teweegbrengt aan de drugverslaafde.

Opioïd substitutiemiddelen hebben opioïde eigenschappen zodat ze het optreden van onthoudingssymptomen en craving verminderen en het effect van andere opiaten ter hoogte van de receptor verhinderen (World Health Organisation, april 2004).

Het doel van een vervangingsbehandeling is:
- vermindering van heroïnebijgebruik;
- vermindering van criminele activiteit;
- vermindering van de verspreiding van HIV, hepatitis C en B;
- verbetering van de gezondheidstoestand en het sociaal functioneren.

1. Farmacologie (1)

Buprenorfine is een semi-synthetisch opiaat dat afgeleid wordt uit thebaïne.

1.1 Werking opioïdreceptoren

Wat de werking op de opioïdreceptoren betreft, is het een partiële opiaat agonist:

- Buprenorfine heeft een lage intrinsieke activiteit op de opiaat mu-receptor en heeft dus een **geringe agonistische** activiteit. Daardoor wordt verwacht dat hoge dosissen buprenorfine slechts een gering euforisch en sederend effect geven in vergelijking met hoge dosissen heroïne, morfine of methadon. Zijn opiaateffect is in de meeste gevallen voldoende om opiaatontwenning en craving op te vangen of te verzachten.

- Vanuit de intrinsieke farmacologische eigenschappen kunnen we zeggen dat buprenorfine een **hoge affiniteit** heeft voor de mu-receptor en er trager van dissocieert dan heroïne, methadon of morfine en zelfs naloxone. Bij overdosis zijn er hoge dosissen naloxone vereist ter detoxificatie.

- Buprenorfine is een **antagonist** voor de kappa-opiaatreceptoren (*verhoogde activiteit van de kappa-receptoren is betrokken bij affectieve en psychotische stoornissen)*.

1.2 Farmacokinetiek en -dynamiek (2)

- Na inname onder de tong worden de volgende waarden vastgesteld:
  - De effecten beginnen na 30 tot 60 minuten.
  - Buprenorfine is lipofiel en gaat snel doorheen de bloed-hersenbarrière.
  - Piekconcentraties in het bloed worden 30 tot 120 minuten na sublinguale toediening bereikt en klinische piekeffecten na 1 tot 4 uren.
  - De werkingsduur is dosisafhankelijk:
    - ° voor dosissen van 2-4 mg is deze 12 uur;
    - ° voor dosissen van 16-32 mg is deze 24-72 uur.
  - De halfwaarde tijd is 2 tot 5 uur.
    Het gaat hier om de halfwaardetijd gemeten in het bloed (plasmaconcentraties) na eenmalige sublinguale inname bij gezonde personen. Bij hoge doseringen vertoont de plasmaconcentratiecurve twee eliminatiefasen. Daarom werd ook het gemiddelde eliminatiehalfleven berekend en dat bedraagt 24 tot 37 uur.
  - Als hypothese kan men stellen dat de binding met de μ-receptor traag tot stand komt en dat de langdurige werking van buprenorfine niet bepaald wordt door een lange halveringstijd, maar doordat het traag dissocieert van de μ-receptor.

- Na inname per os is er inactivatie door het maagzuur. Vandaar dat sublinguale toediening vereist is. Dit zou een zekere veiligheid voor accidentele inname door personen zonder opioïdgewenning kunnen inhouden.

- Er heeft metabolisatie in de lever plaats via een hoge first-pass metabolisatie via twee processen:
  - conjugatie met glucuronzuur en;
  - N- dealkylatie via CYP 3A4.

Het is dus mogelijk dat bij gelijktijdige toediening van CYP3A4 inhibitoren zoals protease-inhibitoren, azole antimitotica zoals ketoconazole, Ca- kanaalantagonisten zoals nifedipine en macroliden, de concentratie van buprenorfine verhoogt en vice-versa voor de CYP 3A4-inductoren zoals tuberculostatica en anti-epileptica. Het effect op plasmaspiegels van buprenorfine met de CYP 3A4-inhibitoren is aangetoond: met de inductoren zijn nog geen studies gebeurd.

Interactie tussen buprenorfine en andere medicatie is mogelijk. Het is aan te bevelen het klinisch effect zorgvuldig te observeren en zo nodig de dosis aan te passen. Dit maakt een zorgvuldige observatie en nauwlettende opvolging noodzakelijk.

- De excretie gebeurt via faeces en urine en wordt niet opgespoord door middel van de gebruikelijke toxicologische test voor opiaten.
  Er is wel een specifieke, toxicologische bepaling evenals een sneltest op urine verkrijgbaar.

- Buprenorfine veroorzaakt dosisgerelateerde vermindering in ademhalingsfrequentie bij stijgende sublinguaal toegediende dosissen.

- Onderhoudsbehandeling met buprenorfine kan -in dagdosissen van 8 mg en 16 mg-subjectieve effecten die door een morfineachtig product opgewekt worden, afzwakken (3).

1.3 De farmaco-dynamische effecten van buprenorfine bij opioïdafhankelijke personen

Deze vertonen een grote variatie en zijn soms paradoxaal. Zo kan buprenorfinetoediening opiaatontwenningsverschijnselen behandelen of versneld uitlokken. Zo kan dezelfde dosis geen effect of typische opiaateffecten teweegbrengen.
De farmacodynamische effecten van buprenorfine bij opioïdafhankelijken hangt af van het opiaat waaraan tolerantie werd ontwikkeld, de tijdspanne sinds de laatste inname, de graad van opioïdafhankelijkheid en de testdosis van buprenorfine. Dit is belangrijk voor de instellingsdosissen en doseringsschema's van buprenorfine bij opioïda-afhankelijken (1).

We verwijzen voor **medicatieschema's** naar Appendix 1 (p. 27) met daarin medicatieschema's voor:
- inductie bij heroïneafhankelijkheid;
- inductie bij overschakeling vanuit methadononderhoudsbehandeling;
- stabilisatie;
- onderhoudsbehandeling;
- stoppen met buprenorfinebehandeling;
- inductie van naltrexone;
- overschakelen naar methadononderhoudsbehandeling;
- voorschrijven van buprenorfine bij onthoudingsverschijnselen.

We kozen voor de Australische klinische richtlijnen (Appendix 1), omdat deze conform zijn met de methodieken en medicatieschema's die in de meeste geselecteerde studies gebruikt werden.

2. De effectiviteit van buprenorfine

2.1 De effectiviteit van buprenorfine in de substitutiebehandeling van opiaatafhankelijkheid gemeten met patiëntretentie en heroïnebijgebruik opgespoord via urinecontroles in vergelijking met placebo

Vanuit de literatuur blijkt buprenorfine een effectieve behandeling voor opiaatafhankelijkheid te zijn als onderhoudsbehandeling in vergelijking met placebo. Patiënten volgen de behandeling beter met buprenorfine dan met placebo in alle doseringen. Enkel hoge dosissen buprenorfine (8 mg sublinguaal) helpen het verminderen van heroïnegebruik beter dan placebo (4,5).

2.2 De effectiviteit van buprenorfine in de substitutiebehandeling van opiaatafhankelijkheid gemeten met als parameters: patiëntretentie en heroïnebijgebruik opgespoord via urinecontroles en in vergelijking met methadon

Sinds 1993 werden vele klinische studies uitgevoerd waarbij substitutiebehandelingen (1) met buprenorfine of methadon ad random werden vergeleken op het vlak van hun effectiviteit in de onderhoudsbehandeling. Aanvankelijk werden de meeste uitgevoerd met lage en hoge dosissen buprenorfine en methadon om zo een idee te krijgen van equivalente dosissen naar behandelresultaat toe.
In 2003 werd vergelijkend effectiviteitsonderzoek gevoerd met 13 RCT's, weerhouden op basis van meta-analyse door de Cochrane Library (1). Deze analyse kan als conclusief beschouwd worden. In totaal werden meer dan 2000 patiënten geregistreerd over eerder korte periodes van behandelduur, met name 6 tot 24 weken.
Zeven studies gebruikten **vaste dosissen** en gebruikten meer dan 1 dosisvergelijking, zodat we spreken van lage (2-4 mg buprenorfine; 20-35 mg methadon) en hoge (6-12 mg buprenorfine ; 60-80 mg methadon) dosissen:

- Buprenorfine hoog gedoseerd is niet beter dan methadon hoog gedoseerd of methadon laag gedoseerd in patiëntretentie.
- Buprenorfine hoog gedoseerd is niet beter dan methadon hoog gedoseerd, maar wel beter dan methadon laag gedoseerd in het verminderen van heroïnebijgebruik.

Zes studies werden met **flexibele doseringen** van beide medicijnen gevoerd. Deze zullen waarschijnlijk de gangbare klinische praktijk van substitutiebehandeling met individueel aangepaste doseringen als gangbare klinische praktijk beter benaderen.
In twee studies toonde de buprenorfinegroep een lagere retentie (9 en 21) en bij de 4 andere was er geen statistisch verschil.
In de meta-analyse was er geen verschil tussen beide groepen wat betreft de urinecontroles op heroïne-, cocaïne- en benzodiazepinebijgebruik.

Mits adequate dosering is buprenorfine effectief maar niet effectiever dan methadon in de onderhoudsbehandeling van heroïneafhankelijkheid.

De Cochrane Library meldt in haar besluit dat snellere inductie met buprenorfine tot betere retentieresultaten bij de buprenorfinebehandelden zou kunnen leiden en dat er geen uitsluitsel is dat de resultaten in langduriger behandelingen dan deze van de gevoerde klinische studies zouden kunnen verschillen.
Ondanks de doeltreffendheid van buprenorfine tegenover placebo geeft buprenorfinebehandeling van opiaatafhankelijken geen betere resultaten dan methadon gegeven in doseringen van 60 tot 80 mg. De dagelijkse praktijk toont echter dat methadon vaker in de subadequate doseringen van 50 of 60 mg wordt voorgeschreven. Methadon in hoge dosering blijft dus de voorkeursbehandeling, tenzij deze niet kan worden toegepast.

Ons inziens is het voeren van studies over langduriger behandelingen van belang om de "groeiende evidentie" op het vlak van effectiviteit van buprenorfine in substitutiebehandeling aan te tonen. De effectiviteit van methadon, zowel in substitutiebehandeling als in ontwenning van opiaten, is evidence based aangetoond in studies met een behandelduur van 1 jaar en langer. De duur van de behandeling is hierbij belangrijk voor het behandelresultaat (Ball en Ross, 1991).
Er was slechts 1 trial met buprenorfine die over 52 weken liep voorhanden.

Verschillende internationale expertgroepen formuleerden reeds richtlijnen bij de substitutie-behandeling met buprenorfine.

We geven hier een samenvatting van richtlijnen uit Australië, Verenigd Koninkrijk en Nederland.

- *Australische klinische richtlijnen over buprenorfine (2)*
  (Voor vertaling en samenvatting volledige versie van Australische guidelines: zie appendix 1)

Buprenorfine en methadon hebben een vergelijkbare effectiviteit. Omwille hiervan kan de selectie van buprenorfine of methadon gebeuren op basis van de persoonlijke voorkeur van de arts of de patiënt.
Deze richtlijnen geven geen wetenschappelijk onderbouwde duidelijkheid om keuzes voor één van beide producten bij bepaalde doelgroepen of settings te verantwoorden.
Er worden wel strikte richtlijnen gesteld op het vlak van good medical practice met buprenorfine, waaronder dagelijks gesuperviseerde verstrekking.

- *Richtlijnen voor het gebruik van buprenorfine in de behandeling van opiatenafhankelijkheid op de eerste lijn (Royal College of General Practitioners) (8)*

"Vele aspecten van de klinische praktijk met buprenorfine zijn niet evidence based aangetoond" (citaat)
Buprenorfine kan aangewezen zijn in de substitutiebehandeling in situaties waarin methadon minder geschikt blijkt.

- *Medicamenteuze interventies bij drugverslaafden (Gezondheidsraad Nederland 2003) (9)*

De effectiviteit van methadon is overtuigend aangetoond.
Er is een plaats voor buprenorfine in substitutiebehandelingen.
Indien er geopperd wordt dat buprenorfine mogelijk als eerste keuzepreparaat kan beschouwd worden bij het begin van een medicamenteuze behandeling bij opiaatafhankelijken en methadon

anderzijds de voorkeur heeft bij chronische opiatenafhankelijkheid, oordeelt de commissie dat er hierover geen verantwoorde uitspraken te maken zijn.

2.3 De effectiviteit van buprenorfine in detoxificatie

In een Cochrane review (10) over de aanpak van opiatenontwenning onderzochten de auteurs 21 rapporten over 18 studies in het gebruik van buprenorfine in opiatenontwenning. Slechts de 13 studies waarbij er met een controle- of vergelijkingsgroep gewerkt werd, werden weerhouden. Het betrof voornamelijk studies over de detoxificatie van heroïneafhankelijkheid, 10 in aantal. Er is slechts één studie voorhanden over de detoxificatie van methadonafhankelijkheid met behulp van buprenorfine.

Uit het overzicht blijkt dat er bij plots onderbreken van buprenorfine abstinentieverschijnselen optreden. Uit de studies blijkt dat er minimaal mg buprenorfine noodzakelijk is om een detoxificatie te starten. In de loop van de reductie van de dosis treedt er bij een dosis van 1 mg een moment van heropflakkering van abstinentieverschijnselen op, zoals ook bekend bij methadonreducties bij omstreeks 20 mg. Het betreft hier steeds studies met een beperkt aantal patiënten. De auteurs concluderen dat detoxificatie met buprenorfine effectief is. Bij detoxificatie met buprenorfine blijken de abstinentieverschijnselen milder te zijn dan bij detoxificatie met methadon. Gezien de beperkte aantallen geïncludeerde patiënten kan dit alsnog niet overtuigend aangetoond worden.
Indien men naltrexone wenst op te starten als terugvalpreventie, dient men na het staken van buprenorfine twee dagen te wachten om geen abstinentiesyndroom uit te lokken.

De effectiviteit van buprenorfine in ontwenning is aangetoond. Er zijn geen vergelijkingen met methadon beschikbaar.

Algemeen besluit
Buprenorfine is effectief in de detoxificatie van heroïneafhankelijkheid.
Buprenorfine is eveneens effectief in de detoxificatie van methadonafhankelijkheid. Hierbij dient de methadondosis eerst gereduceerd te worden tot 30 mg dagdosis.
Uit klinische ervaring en enkele kleine studies blijkt dat de abstinentieverschijnselen tijdens een reductie met buprenorfine milder zouden kunnen zijn dan met methadon of clonidine.
Wij nemen aan dat het optreden van uitgelokte ontwenningsverschijnselen bij het instellen op buprenorfine, die uit studies op het vlak van de substitutiebehandeling met buprenorfine blijken, evenzeer bij detoxificatie afbreuk kunnen doen aan de effectiviteit en het comfort van de patiënt.
Gezien het ontbreken van huidige evidentie in evidence based reviews, volgen we de aanbevelingen van de Nederlandse collega's die in eerste instantie methadon verkiezen in het instellen op detoxificatie en afbouwen van heroïne en Britse collega's die concluderen dat er geen hogere effectiviteit van buprenorfine kan aangetoond worden bij detoxificatie. Gezien er geen hogere effectiviteit kan aangetoond worden, speelt het prijsverschil tussen behandeling met methadon en buprenorfine in het nadeel van buprenorfine.

2.4 De effectiviteit van buprenorfine in de behandeling van opiaat-afhankelijkheid, gemeten op andere parameters

Andere parameters zoals zelfrapportage van heroïnegebruik, verandering in fysieke en psychische toestand werden te weinig en onsystematisch gerapporteerd.

- Enkel de studie van Mattick 2002 rapporteert dat er zowel op sociaal, familiaal vlak als op het vlak van psychisch en lichamelijk functioneren en criminaliteit in beide groepen een significante verbetering is (11).

- Ook andere auteurs (Pani, Strain E.C.) evalueerden de toestand van de patiënten op verschillende leefgebieden na een bepaalde behandelperiode en stelden geen verschil in verbetering tussen de groep behandeld met buprenorfine en deze behandeld met methadon vast (12, 13 en 14).

- Fischer G. vergeleek de seroconversie bij beide patiëntengroepen. Deze bleef onveranderd in 24 weken behandeling (allen HIV-negatief, 85% positief op hepatitis C) (15).

- Schottenfield (16) onderzocht het benzodiazepine- en alcoholgebruik.
  Er werd, op het vlak van benzodiazepine- en alcoholgebruik, geen verschil in effect tussen beide groepen aangetoond.

- Cochrane review Mattick, Kimber, Breen, Davoli, 2003 (4).
  Er werd geen verschil in effecten tussen methadon en buprenorfine aangetoond op cocaïne- en benzodiazepinebijgebruik.

- Buprenorfine heeft een antagonistische werking op de kappa-receptor. Hierdoor kan men theoretisch een anti-psychotisch en anti-depressief effect verwachten, hoewel deze geen indicatie vormen. (2; Lintzeris 2001). De klinische relevantie hiervan is echter nog onbekend.

- Eén studie waarbij behandelgroepen met verschillende buprenorfinedoseringen van zowel aan cocaïne- als aan heroïneverslaafden gerandomiseerd vergeleken, werden toonde dat buprenorfine-onderhoudsbehandeling cocaïnegebruik kan verminderen in een groep van duo-druggebruikers bij doseringen van meer dan 16 mg buprenorfine sublinguaal toegediend. Er dient verder gezocht naar optimale doseringen en prognostische variabelen (17).

Wij stellen het ontbreken vast van methodologisch sterk onderbouwde klinische studies en registraties van verschillende nevenwerkingen of vermeende voor- en nadelen.

Vanuit de geraadpleegde literatuur zijn geen duidelijke verschillen tussen de effectiviteit van methadon of buprenorfine aangetoond op het vlak van bijgebruik van andere drugs, depressie of psychosociaal functioneren. Andere parameters werden te weinig onderzocht.

2.5 Specifieke indicaties

Specifieke indicaties voor buprenorfine konden wij vanuit literatuurgegevens niet staven.

- In twee studies werden patiënten die de buprenorfinebehandeling volgden vergeleken met diegenen die de behandeling vroegtijdig verlieten en de bevindingen waren niet consistent.
  Eén clinical trial vermeldt dat patiënten die de studie verlieten in de buprenorfinegroep meer psychopathologiesymptomen en een lagere graad van psychosociaal functioneren vertoonden (12), terwijl de drop-outs in de studie van Strain (14) geen verschillen toonden op enig leefgebied gemeten met de ASI.

- Alternate-day toediening is mogelijk met aangepaste doseringen. Op buprenorfine gestabiliseerde patiënten verdragen dubbele en drievoudige dagdosissen (11). Overgang naar alternate-day na een lange stabilisatieperiode geeft in meer dan 10% van de gevallen toch problemen, waarbij patiënten de behandeling vroeger verlieten of vroegen naar een herinstelling op dagelijkse dosering (11).

- Verschillende effecten op het vlak van gender- en depressieve toestanden werden onderzocht maar niet aangetoond. Enkel op het vlak van afhankelijkheid aan sedativa kan buprenorfine voordelen bieden op methadon. Verder onderzoek is noodzakelijk (13 c) (16).

Voorzichtigheid gebiedt ons over specifieke indicaties geen uitspraken te doen.

3. De veiligheid van buprenorfine

3.1 Fatale overdoseringen

De doodsoorzaak bij overdosering van een opiaatagonist is ademhalingsdepressie. Deze komt tot stand door inhibitie van de chemoreceptoren ter hoogte van de medullaire respiratoire kernen.

- Vanuit farmacologische gegevens met dierproeven kan men de hypothese formuleren dat buprenorfine een verkiesbaar veiligheidsprofiel heeft als partieel agonist t.o.v. volledige agonisten in termen van fatale overdoseringen. De dosisgebonden depressie van de ademhaling zou bij een bepaalde dosis niet verder toenemen. De dosis respons curve toont een lineaire curve welke een plateauvorm bereikt. Dit gegeven valt weg in combinatie met benzodiazepines. Bij combinatie met diazepam vervalt de plateauvorm en neemt de ademhalingsdepressie verder toe met toenemende dosis (20).
  De therapeutische index van buprenorfine bedraagt 12 (21)[*].

- Klinische farmacologische studies bij de mens werden uitgevoerd bij opiaatgebruikers zonder actuele afhankelijkheid aan opiaten.

  - Bij Walsh et al (1)[*] wordt een lichte ademhalingsdepressie waargenomen welke niet meer toeneemt bij 16 tot 32 mg sublinguale toediening van BPN, terwijl de plasmaconcentraties wel lineair toenemen.
    Hogere doseringen werden echter niet toegediend. Er lijkt een limiet te zijn aan de ademhalingsdepressie die buprenorfine teweegbrengt en deze ademhalingsdepressie is matig, zodat ze geen belangrijk medisch risico inhoudt bij monotherapie.
  - Bij Pickworth (18) zag men na I.V.-toediening van buprenorfine naast duizeligheid een milde ademhalingsdepressie optreden welke niet meer toeneemt van 0.6 tot 1.2 mg I.V. en maximaal is na 45 minuten.
  - Huestis en Umbricht herhaalden dit in 1998 met hoge dosissen buprenorfine tot 16 mg. Buiten sedatie en bloeddrukstijging waren er geen significante veranderingen van hartritme en O2 saturatie (19).

Fundamenteel farmacologisch onderzoek in een labo setting bij niet-opiaatgebruikers suggereert dat de ademhalingsdepressie die buprenorfine -in monotherapie- veroorzaakt matig is en niet meer toeneemt met stijgende dosissen.
De farmacologische effecten op grote groepen opiaatnaïeve personen is niet genoeg aangetoond.

[*] De therapeutische index is de verhouding van de dosis die bij 50 % van de proefdieren dodelijk is op de dosis die bij 50 % van de proefdieren effectief is.
[*] In de studie van Walsh werden oplossingen gebruikt. De opname van sublinguale tabletten bedraagt 50 % van deze van de sublinguale oplossingen.

Pirnay (20) schreef een review over 34 buprenorfinegerelateerde sterfgevallen en 35 methadongerelateerde doden in Parijs, waarvan respectievelijk 4 en 3 oorzakelijk werden bevonden. De studie werd retrograad gevoerd. De verhouding van het aantal buprenorfinepatiënten ten opzichte van het aantal methadonepatiënten bedraagt 8/1 in Parijs en omgeving.
De verhouding 8/1 zou kunnen suggereren dat er minder overlijdens zijn bij de buprenorfinegebruikers dan bij de methadonpatiënten. Het ging om de sublinguale oplossing van buprenorfine. De absorptie van sublinguale tabletten wordt geschat op 50% van deze van de sublinguale oplossing (1).

De auteurs wijzen erop dat de precieze rol van buprenorfine en methadon bij een overlijden kan variëren afhankelijk van de klinische omstandigheden.
Verder stellen de auteurs dat hun gegevens niet toelaten conclusies te trekken over de potentiële toxiciteit van beide substanties, als gevolg van de grote variabiliteit van chroniciteit van behandeling, geassocieerd druggebruik en andere potentiële bronnen van bias.
De auteurs stellen ook dat methadon in Frankrijk wordt gezien als de drug van laatste toevlucht voor de meest desperate gevallen en dit in tegenstelling tot buprenorfine, dat door huisartsen aan cliënten met een minder ernstige problematiek wordt voorgeschreven. Dit is een belangrijk contextgegeven waarmee rekening dient gehouden te worden.

Het gevaar van associatie voor zowel buprenorfine als methadon met benzodiazepines of neuroleptica wordt weliswaar bevestigd. Dit was het geval in respectievelijk 31 en 35 van de sterfgevallen.

Op basis van betrouwbare studies kan men stellen dat men met buprenorfine even voorzichtig moet zijn als met methadon als het gaat over associatie met andere producten zoals benzodiazepines en andere psychofarmaca.
Het is niet zo duidelijk of buprenorfine in de reële klinische praktijk zo veilig is op het vlak van risico's voor ademhalingsdepressie.

3.2 Veiligheid op lange termijn is nog onbekend

3.3 Verkeersveiligheid

Hoewel bij simulatie-rijtesten mensen die gestabiliseerd zijn op een buprenorfine onderhoudsdosis goed presteren, staat buprenorfine in categorie 3.
Volgens de brochure van het Belgische Instituut voor Verkeersveiligheid betekent dit dat buprenorfine een ernstige negatieve invloed heeft op de rijvaardigheid. Volgens de wettelijke regeling moet de geneesheer de patiënt wijzen op de risico's.

3.4 Misbruik van buprenorfine

Er wordt gemakkelijk gezegd dat buprenorfine minder verslavend is, omdat de afbouw makkelijker verloopt.
Het verslavend potentieel van een geneesmiddel hangt in grote mate af van zijn effect van bekrachtiging zoals dat via 6 categorieën van dierexperimenten onderzocht wordt. In mindere

mate hangt het af van de fysieke afhankelijkheid en onthoudingsverschijnselen die optreden na het staken van de chronische toediening. In een review van Tzschentke (21) werd beschreven dat buprenorfine ondanks zijn hoge affiniteit voor de μ-receptor een laag verslavend en afhankelijkheid-inducerend potentieel heeft bij dieren.
Bij de mens wekken hogere therapeutische dosissen buprenorfine een subjectief opiaateffect op dat vergelijkbaar is met 60 mg methadon per oraal of 30 mg morfine parenteraal toegediend (1).

Speciale aandacht moet gevraagd worden voor **het misbruikpotentieel van buprenorfine voor I.V.-gebruik.**

- **In een farmacologische studie** werden de effecten van I.V.-toegediende buprenorfine gemeten bij niet-verslaafde proefpersonen en vergeleken met placebo (Pickworth-studie, NIDA (22). Er werden fysiologische en subjectieve opiaateffecten vastgesteld bij de proefpersonen.
  Men besloot dat I.V.-buprenorfine meetbare fysiologische en subjectieve veranderingen gaf die voorspellend zijn voor het misbruikpotentieel van opiaten. Deze veranderingen bleken niet dosisgerelateerd.
  Ook de 6 gedetoxificeerde opiaatverslaafde proefpersonen van Comer in Comer et al, 2002, verkozen om zichzelf I.V.-buprenorfine toe te dienen boven placebo of geld. Buprenorfine heeft bekrachtigingseffecten in therapeutische dosissen bij gedetoxificeerde personen met een voorgeschiedenis van opioïdverslaving (1).

- In verschillende landen waar buprenorfinebehandeling wordt toegepast, maakt men melding van intraveneus gebruik van buprenorfine door patiënten, evenals van verspreiding op de zwarte markt.
  In een cohorte, prospectieve studie (8b) en in klinische studies van het naturalistische type en retrograad in Frankrijk (23, 24, 25, 26) werd I.V.-misbruik van buprenorfine vermeld.
  Er werd vastgesteld dat zowel in buprenorfine- als methadon-onderhoudsbehandeling het I.V.-gebruik significant vermindert tijdens de eerste maanden van de behandeling. Maar van de heroïneverslaafden die met buprenorfine behandeld werden, en blijven injecteren, injecteert de helft buprenorfine. Methadonpatiënten die blijven injecteren gebruiken andere illegale drugs. Buprenorfine veroorzaakt bij methadonpatiënten immers een versneld ontwenningssyndroom.
  Verder beschrijft deze studie factoren die correleren met verderzetten van I. V.-gebruik.
  Het rapportagesysteem ondervroeg in Melbourne 156 I.V.-druggebruikers die een spuitenruil programma bezoeken. 37% van de mensen in het spuitenruilprogramma injecteert buprenorfine. De helft van de geïnterviewden haalt zijn buprenorfine op de zwarte markt (27).

- **Buprenorfine sublinguale comprimés** zijn makkelijk oplosbaar en daardoor kan het worden misbruikt voor I.V.-injectie. Injectie van de tabletten veroorzaakt venenbeschadiging, pijn bij injectie en risico op infecties en kan ischemie van een lidmaat bewerkstelligen (8).

Zowel wegens zijn farmacologisch opiaateffect en zijn inspuitbaarheid heeft buprenorfine een potentieel tot misbruik via I.V.-toedieningswijze. De ruime, klinische praktijk in Frankrijk toont tot op heden geen potentieel tot initiatie van I.V.-gebruik door buprenorfine; wel kan het een keuzeproduct zijn bij IV-gebruikers onder buprenorfinebehandeling.
We vinden weinig evidentie terug in het onderzoek dat buprenorfine veiliger zou zijn op gebied van fatale overdoseringen, injecterend gebruik en verslavend potentieel. Voorzichtigheid is aangewezen.

4. Neveneffecten

Nevenwerkingen treden vooral op gedurende de eerste dagen van behandeling (2) en zijn vergelijkbaar met nevenwerkingen van andere opiaten:

a) constipatie, maar minder constrictie van sfincter van Odi en urinaire retentie;
b) slaapstoornissen;
c) hoofdpijn;
d) nausea;
e) duizeligheid;
f) transpireren;
g) metaalsmaak bij sommigen;
h) minder potentiestoornissen;
i) sedatie: waarschuw voor autorijvaardigheid en besturen van machines bij begin behandeling;
j) respiratoire depressie.

Vele patiënten melden toch een meer helder bewustzijn en «frisser hoofd» onder buprenorfinebehandeling dan met heroïne- of methadonbehandeling (8).
Sommige patiënten waarderen dit en anderen zullen de voorkeur geven aan de lichte beneveling door methadon.

Buprenorfine kan een versneld ontwenningssyndroom uitlokken 1 tot 4 uur na de eerste inname bij heroïnomanen of methadonpatiënten. Dosisverhoging helpt dan niet, maar maakt het erger (8).

De resultaten van leverfunctietesten kunnen verhogen (AST en ALT) en dienen vooraf te worden bepaald.

5. Contra-indicatie

Zoals voor andere opiaten: recent hoofdtrauma, acute abdominale pijn, ernstig leverlijden of respiratoir lijden.
Bij chronische pijn die narcotische analgetica vereist en niet antwoordt op buprenorfine kan men beter overschakelen naar methadon.

Zwangeren en zogende moeders

Het Neo-Nataal-Abstinentiesyndroom (NAS) kan eveneens voorkomen bij buprenorfinegebruik. Over incidentie en frequentie zijn nog te weinig gegevens bekend. Het NAS zou mogelijk milder van aard zijn en treedt later op.

Hier sluiten we ons aan bij de Australische guidelines (2). Zwangeren en zogende moeders vormen een contra-indicatie wegens onvoldoende aangetoonde veiligheid.
Zwangeren worden voorgesteld om over te schakelen op methadon en worden geïnformeerd over het gebrek aan info over buprenorfine en veiligheid voor de foetus. Indien men na overweging buprenorfine verkiest, wordt een informed consent getekend door arts en patiënt.
Buprenorfine komt geconcentreerd in moedermelk terecht.

6. Aanbevelingen Forum Verslavingsgeneeskunde VAD

Het is essentieel dat de substitutiebehandeling met buprenorfine geïndiceerd wordt door een arts met voldoende kennis en opleiding.
Hierbij dienen strikte voorwaarden van good clinical practice gevolgd te worden, zoals beschreven in onder andere de Australische guidelines.
Een integrale psychosociale begeleiding dient op maat en naar nood aangeboden te kunnen worden. Tevens dienen de voorwaarden van registratie en procedures gevolgd te worden zoals beschreven in het Koninklijk Besluit van 19 maart 2004.

De auteurs vinden geen evidentie om het gebruik van methadon als eerste keuzepreparaat in substitutie en detoxificatie te verlaten.
Verder onderzoek is noodzakelijk om aan te tonen of buprenorfine bij bepaalde doelgroepen of in bepaalde settings en indicaties, zoals personen die een kortere substitutiekuur willen, effectiever zou zijn dan methadon.

In situaties waar methadonsubstitutie onvoldoende effect heeft of tot nadelige effecten leidt, is buprenorfine als alternatief een aanvulling in het therapeutisch arsenaal.
Hou hierbij rekening met wat volgt:

- alternate-day en 'driemaal per week'-toediening kunnen voordelen bieden, maar blijken niet steeds voor alle patiënten haalbaar;
- voorlopig is het product af te raden bij zwangerschap en borstvoeding. Bij vrouwelijke patiënten op buprenorfine dient men te waken over een effectieve contraceptie;
- bij bepaalde patiëntengroepen (zoals deze ingesteld op hoge dosis methadon en bij wie afbouwpogingen eerder tot herval leidden), is transfer van methadon naar buprenorfine niet aangewezen;
- zelfs bij gelijkaardige effectiviteit is de maatschappelijke en patiëntkost van buprenorfine een veelvoud van deze van methadon.

Het is aan te bevelen dat er vergelijkend onderzoek wordt verricht naar de effectiviteit van methadon en buprenorfine bij de eerste behandeling van jonge, nog redelijk geïntegreerde, laaggedoseerde heroïneafhankelijken en bij depressieve opiaatafhankelijken en bij voldoende lange behandelingen.

Aan het ruimere gezondheidsbeleid en de practici wordt geadviseerd om volgende punten alert op te volgen:

- de veiligheid van buprenorfine bij de vrouw ten aanzien van zwangerschap;
- het voorkomen van en de risico's van het injecterend gebruik van buprenorfine;
- Het optreden van intoxicaties met buprenorfine die weinig gevoelig zijn aan naloxon, in het bijzonder in combinatie met benzodiazepines en andere psychofarmaca en drugs;
- de problematiek van "precipitated withdrawl" bij onzorgvuldige inductie op buprenorfine bij grootschalig gebruik van het geneesmiddel;
- wegspoelen van buprenorfine naar de zwarte markt bij grootschalige introductie van het geneesmiddel.

Appendix 1

Klinische richtlijnen voor het gebruik van buprenorfine in de behandeling van heroïneafhankelijkheid.

Elisabeth Vorrath, Lintzeris: Clinical guidelines: buprenorfine treatment of heroin dependence March 2001 (Australië) (2)

De indicatiestelling en instelling dient door een ervaren arts te gebeuren.
Buprenorfine en methadon hebben een vergelijkbare effectiviteit. Omwille hiervan kan de selectie van buprenorfine of methadon gebeuren op basis van de persoonlijke voorkeur van de arts of de patiënt.

Richtinggevend hierbij kan zijn:
- het behandelresultaat met buprenorfine of methadon bij de huidige of vroegere behandelingen;
- individuele variaties in de absorptie, het metabolisme of de clearance;
- nevenwerkingen (bij overmatige sedatie door methadon kan buprenorfine een alternatief zijn);
- logistieke factoren (de organisatie van de verstrekking, nood aan "alternate-day"- faciliteiten, problematiek van de meegeefdosissen…);
- indien men mildere abstinentiesymptomen bij de afbouw van de substitutiebehandeling verwacht, kunnen personen bij wie een korte behandelduur haalbaar is gebaat zijn met buprenorfine;
- bepaalde subjectieve verwachtingen van de arts of patiënt;
- de haalbaarheid van de overstap van methadon naar buprenorfine welke moeilijk is bij personen met methadon boven de 30 mg per dag.

1. Klinische farmacologie

Buprenorfine is een synthetisch opioïd dat afgeleid werd uit het morfine-alkaloïd thebaïne. Het is een partiële opioïd agonist met geringe, intrinsieke activiteit en een hoge affiniteit voor de mu-opiaat-receptoren.

Het is effectief in de behandeling van heroïneafhankelijkheid omdat:
- het een substitutiemiddel is voor heroïne. Het voorkomt onthoudingsverschijnselen van opiaten en het vermindert de craving;
- het de subjectieve effecten van toegevoegde opiaten vermindert (o.a. heroïne), door zijn hoge affiniteit met de mu-receptoren;
- het langwerkend is waardoor dagdosissen mogelijk zijn. De werkingsduur is gerelateerd aan de dosis: lage dosissen (2 mg) tot 12 uur, hoge dosissen (16-32 mg) kunnen effecten hebben tot 48-72 uur.

Andere relevante eigenschappen:
- klinische piekeffecten worden na sublinguale toediening bereikt na 1-4 uur;
- het eliminatiehalfleven situeert zich tussen 24 en 37 uur;
- metabolisatie heeft in de lever plaats door glucoronide conjugatie en N-dealkylatie;
- de excretie gebeurt via faeces en urine.

Onthoudingsverschijnselen van buprenorfine

De **ontwenningsverschijnselen** van buprenorfine zouden gelijkaardig zijn, maar volgens de appreciatie van clinici zijn ze in ernst milder dan deze van heroïne of methadon. Onthoudingsverschijnselen na plots stoppen met een onderhoudsbehandeling buprenorfine doen zich meestal 2 tot 5 dagen na de laatste dosis voor. Sommige symptomen kunnen enkele weken aanhouden.

Neveneffecten

- gelijkaardig aan andere opioïden, de meest voorkomende zijn: constipatie, slaapstoornissen, duizeligheid, transpireren, hoofdpijn, sedatie en nausea;
- komen het meest voor in de beginfase van de behandeling;
- hoge dosissen worden goed verdragen, zelfs bij personen met een lage tolerantie voor opiaten. Zelden induceert het middel een klinisch significante ademhalingsdepressie.

Interacties met andere geneesmiddelen

- Met andere sedativa
  Buprenorfine in combinatie met andere sedativa (o.a. alcohol, benzodiazepines, neuroleptica en tricyclische antidepressiva) kan leiden tot ademhalingsdepressie, coma en overlijden.

- Met andere antagonisten
  Naltrexone kan bij patiënten die buprenorfine nemen onthoudingsverschijnselen uitlokken. Zeer hoge dosissen van naloxone (10-35 mg) zijn nodig om de buprenorfine-effecten om te buigen. Doordat buprenorfine-effecten niet vlug kunnen tegengegaan worden met naloxone, zal bij een door buprenorfine geïnduceerde ademhalingsdepressie ondersteuning van de ademhalingsfunctie nodig zijn.

- Met opiaat agonist
  Buprenorfine brengt een zekere blokkade teweeg in de effecten van volledig agonistische opiaten. Zoals voor alle opiaten is er ook kruistolerantie voor het analgetisch effect van opiaten. Daardoor is het middel in staat het gebruik van andere opiaten als analgetica te compliceren. De startdosis van buprenorfine kan onthoudingsverschijnselen uitlokken bij patiënten die gewend zijn aan hoge dosissen opioïden (o.a. recent zwaar heroïnegebruik, overschakeling van methadon).

2. Regelgeving

Het voorschrijven van buprenorfine is aan dezelfde reglementering en wetgeving onderworpen als methadon. De voorschrijvende arts dient zich aan de bepalingen van het Koninklijk Besluit van april 2004 te houden (zie appendix 3).

3. Indicaties, contra-indicaties, voorzorgsmaatregelen

Een uitvoerig onderzoek door een gemachtigd arts is essentieel.

Indicaties

Buprenorfinebehandeling is geïndiceerd, enkel als aan de volgende criteria is voldaan:
- opioïd-afhankelijkheid;
- minimumleeftijd 18 jaar (een tweede opinie of het advies van een specialist is nodig wanneer het om een minderjarige gaat);
- identiteitsbewijs;
- informed consent nodig voor de behandeling.

Contra-indicaties

- patiënten die hevige neveneffecten ondervonden bij reeds eerder buprenorfinegebruik;
- zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven;
- hevige ademhalings- en leverinsufficiëntie.

Voorzorgsmaatregelen

Bij de volgende omstandigheden moet men een bijzondere voorzichtigheid aan de dag leggen bij het voorschrijven van buprenorfine:
- polydruggebruik met hoge risico's;
- chronische pijn;
- ernstige comorbide psychiatrische problematiek;
- hoge dosis onderhoudsbehandeling methadon (meer dan 30 mg);
- overgevoeligheid voor buprenorfine;
- comorbide somatische aandoeningen.

(Zoals met alle opiaten is voorzichtigheid geboden bij een recent hoofdtrauma, acute abdominale symptomen en ernstige pneumologische-, lever- of nierziektes).

4. Richtlijnen bij onderhoudsbehandeling

Buprenorfine induceren bij heroïneafhankelijkheid

De eerste dosis moet toegediend worden ten minste 6 uur na het laatste heroïnegebruik om het risico te verminderen op onthoudingsverschijnselen.
De initiële dosis situeert zich tussen 2 en 8 mg.

Met volgende zaken moet men rekening houden bij het bepalen van de startdosis:
- de graad van neuro-adaptatie of tolerantiegraad voor opiaten:
  - bij lage tolerantie: 2 tot 4 mg
  - bij hoge tolerantie: 6 tot 8 mg;

- de mate van reeds ervaren onthoudingsverschijnselen van de patiënt bij de eerste buprenorfinedosis;
  - matig tot zware onthoudingsverschijnselen: 6 tot 8 mg
  - geen of lichte onthoudingsverschijnselen: 2 tot 4 mg of uitstellen initiële dosis;
- hoge waarschijnlijkheid van gecontinueerd gebruik van alcohol, sedativa (vooral benzodiazepines) en heroïne rechtvaardigt een lage startdosis buprenorfine, die frequent moet herbekeken worden;
- comorbide somatische pathologie rechtvaardigt eveneens een lagere startdosis.

Startdosis buprenorfine bij overschakeling vanuit een methadon onderhoudsbehandeling

Cliënten vanuit een methadonprogramma zullen soms onthoudingsverschijnselen ervaren bij het opstarten van buprenorfine, en een deel van deze groep zal nog 1 tot 2 weken na de overschakeling milde ontwenningsverschijnselen of een dysfore stemming vermelden. De sleutelfactoren bepalend voor deze ontwenningsverschijnselen worden hieronder beschreven:

Factor	Discussie	Aanbevolen strategie
Methadondosis	Methadondosissen hoger dan 30 mg gaan meer gepaard met onthoudingsverschijnselen. Algemeen kan men stellen dat hoe hoger de methadondosis, hoe groter de kans op onthoudingsverschijnselen.	Probeer de overschakeling te beperken tot lage dosissen methadon (minder dan 40 mg indien mogelijk). Bij cliënten die meer dan 60 mg nemen zou men beter niet overschakelen.
Periode tussen laatste methadondosis en eerste dosis buprenorfine	Buprenorfine zou beter niet toegediend worden binnen de 24 uur na de laatste methadondosis. Verhoging van het interval tussen laatste methadondosis en eerste buprenorfinedosis reduceert de kans op onthoudingsverschijnselen en maakt ze minder hevig.	Stop methadontoediening en stel de eerste dosis buprenorfine uit tot de cliënt methadononthoudingsverschijnselen ervaart.
Buprenorfinedosis	Zeer lage dosissen buprenorfine (2 mg) zijn in het algemeen niet adequaat voor methadonsubstitutie (tenzij voor zeer lage dosissen methadon) Hoge start dosissen buprenorfine (8 mg of meer) bespoedigen onthoudingsverschijnselen.	Startdosis buprenorfine zou in het algemeen 4mg moeten zijn. Evalueer de patiënt 2 tot 4 uur later (of de volgende dag 's morgens bij gestarte avonddosis).
Verwachtingen patiënt	Cliënten die niet voorbereid zijn op mogelijke onthoudingsverschijnselen zullen meer stress en verwarring ervaren, met negatieve consequenties zoals drop-out of hergebruik.	Cliënten goed informeren (ook de directe omgeving). Geef schriftelijke informatie. Maak een EHBO-plan voor hevige onthoudingsverschijnselen.
Gebruik van andere medicatie	Symptomatische medicatie (clonidine) kan nuttig zijn voor het verlichten van onthoudingsverschijnselen	Schrijf voor en dien toe in overeenstemming met het behandelingsplan.

Overschakelen vanuit een lage methadondosis (minder dan 40 mg)

De methadondosis moet abrupt gestopt worden en voor de startdosis buprenorfine moet men minstens 24 uur wachten (na de laatste methadondosis).
Onderstaand conversieschema moet gevolgd worden bij de overschakeling van een lage methadondosis naar buprenorfine.

Laatste methadondosis (mg)	Start buprenorfinedosis	Tweede dag buprenorfinedosis
20–40 mg	4 mg	6–8 mg
10–20 mg	4 mg	4–8 mg
1–10 mg	2 mg	4 mg

Overschakelen vanuit gemiddelde methadon-dosis (40 – 60 mg)

Cliënten die niet in staat zijn om hun methadondosis te verlagen tot minder dan 40 mg zonder 'instabiel' te worden, kunnen proberen over te schakelen vanuit een methadondosis tussen 40 en 60 mg.
In dit geval moet volgende procedure gevolgd worden:

- bereid de cliënt, apotheker en andere stafleden voor. Geef informatie en organiseer ondersteuning;
- stop de methadontoediening en wacht met de buprenorfinestartdosis tot de cliënt significante onthoudingsverschijnselen ervaart (meestal 48–96 uur na de laatste methadondosis). Beperkt voorschrijven van symptomatische medicatie kan nodig zijn;
- geef de startdosis buprenorfine (4 mg) 's morgens of in de vroege namiddag;
- zie de cliënt binnen de 2 tot 4 uur na de eerste buprenorfinedosis;
  Bij heviger worden van de onthoudingsverschijnselen na de eerste buprenorfinedosis: geef symptomatische medicatie voor de rest van de dag;
  Bij afwezigheid van of verbetering van de onthoudingsverschijnselen na de startdosis kan in de namiddag/avond nog 2 tot 4 mg buprenorfine bijgegeven worden;
- de volgende dag eerst de cliënt zien vooraleer een nieuwe dosering in te stellen. Titreer de dosis tussen 6 en 10 mg, afhankelijk van de reactie van de cliënt op de startdosis. Verder frequent evalueren en de dosis titreren.

Stabilisatie

Sleutelprincipes voor het stabiliseren van cliënten zijn:

- frequent de toestand van de cliënt evalueren door de behandelende arts en de andere leden van het behandelingsteam;
- verhoging van de buprenorfinedosis enkel na evaluatie van de voorschrijvende arts;
- titratie van de buprenorfinedosis afhankelijk van:
  - graad van intoxicatie, onthouding en craving gedurende de laatste 24 uur;
  - bijkomend druggebruik (heroïne), rekening houdend met de argumenten van de cliënt om bij te gebruiken;
  - neveneffecten en andere bijwerkingen (intoxicatie, overdosering);
  - voorkeur voor doseerregime (opkomst bij verstrekking, toedieningswijze);
  - cliënttevredenheid met de buprenorfine-dosis
- verandering van dosis:
  bij verhoging de dosis doen toenemen met 2 tot 4 mg;
- probeer minstens 2 tot 3 dagen te wachten met het verhogen van de dosis (alhoewel een dagelijkse verhoging ook mogelijk is).

Cliënten zouden een onderhoudsdosis moeten kunnen krijgen binnen 1 tot 2 weken na de startdosis. Dagelijkse dosering is aanbevolen tijdens de stabilisatieperiode.

Onderhoudsbehandeling

Er bestaat evidentie dat de meeste cliënten een optimale outcome mogen verwachten met een dagelijkse dosis van 12 tot 24 mg.
De maximale dagelijkse dosis buprenorfine is 32 mg.

Frequentie van dosering

Bij de meeste cliënten kan de onderhoudsdosis meegegeven worden om de 2 of 3 dagen.
De volgende conversie is aanbevolen:
- 2-daagse buprenorfinedosis: 2 maal de dagelijkse dosis (max 32 mg);
- 3-daagse buprenorfinedosis: 3 maal de dagelijkse dosis (max 32 mg).

Deze aanbevelingen moeten bekeken en getitreerd worden naargelang de klinische reactie. Een deel van de cliënten verdraagt geen alternate of 3-daagse dosering.

Aanvullende interventies

Psychosociale diensten

Alle cliënten moeten aangemoedigd worden om een totaal behandelingsprogramma te volgen dat ook bestaat uit psychosociale interventies zoals counseling. Deelname moet op een vrijwillige basis gebeuren.

Meeneemdosissen

Het meeneembeleid van buprenorfine wordt gedetermineerd door de Australische wetgeving terzake. Er zijn zowel voor- als nadelen verbonden aan deze praktijk en artsen die deze praktijk toepassen zullen dit met de nodige zorgvuldigheid moeten doen.

Urinetesting

Buprenorfine wordt niet gedetecteerd in de urine-sneltesten voor opiaten.

Aanpak van gecontinueerd hoog-risico-druggebruik

Pogingen moeten ondernomen worden om cliënten met gecontinueerd gebruik van heroïne of ander hoog-risico-gebruik te stabiliseren (zoals kan blijken uit frequente intoxicaties, overdosissen, chaotisch druggerelateerd gedrag, of druggerelateerde detoriatie van de medische of psychische gezondheidstoestand).
Dit vraagt een evaluatie van:
- psychosociale interventies en ondersteuning;
- oorzaken van herhaald druggebruik
- voorgeschreven medicatie.

Voorzie een adequate dosis van buprenorfine en controleer of de cliënt het neemt zoals voorgeschreven (supervisie inname, soms moet men stoppen met meeneemdosissen en terug overgaan naar dagelijkse dosissen).

Bij cliënten die niet gestabiliseerd raken op buprenorfine zou men moeten overwegen om over te schakelen naar een alternatieve farmacotherapie (o.a. methadon) of niet-farmacologische interventies in overweging nemen (o.a. therapeutische gemeenschap, counselling en ondersteuning) en detoxificatie van substitutie-onderhoudsbehandeling.

Stoppen met buprenorfine-onderhoudsbehandeling

Onthoudingsverschijnselen van buprenorfinebehandeling

De meeste cliënten ervaren geen onthoudingsverschijnselen tot ze de lage dosis buprenorfine reduceren, of zelfs tot de dosissen zijn gestopt (zie farmacologie voor beschrijving. Een geleidelijke afbouw wordt voorgesteld in volgende graad:

Dagelijkse buprenorfinedosis	Afbouwschema
Meer dan 16 mg	4 mg iedere 1 à 2 weken
8–16 mg	2 tot 4 mg iedere 1 à 2 weken
Minder dan 8 mg	2 mg per week of per 2 weken

Sommige cliënten zullen vragen om minder dan 2 mg af te bouwen. Een stijging van heroïne- of ander druggebruik, of een verslechtering van de fysische en psychosociale toestand kan aanleiding zijn om het afbouwen te stoppen of te vertragen.

Inductie van Naltrexone

Sommige cliënten vragen in navolging van een buprenorfine-onderhoudsbehandeling om te starten met naltrexone als middel voor terugvalpreventie. Inductie voor naltrexone ten minste 5 tot 7 dagen na de laatste buprenorfinedosis is mogelijk zonder veel comfortverlies. Men kan vroeger starten met naltrexone (enkele dagen na het stoppen met buprenorfine), maar dit houdt risico's in en de lezer willen wij dan ook verwijzen naar meer gespecialiseerde literatuur en richtlijnen.

Overschakelen naar methadon-onderhoudsbehandeling

Cliënten moeten gestabiliseerd zijn op dagelijkse dosissen vooraleer over te schakelen op methadon. Methadon kan gestart worden 24 uur na de laatste dosis buprenorfine met een startdagdosis tot maximaal 40 mg. Cliënten die lage dosissen buprenorfine nemen (4 mg of minder) moeten ook starten aan een lagere methadondosis (minder dan 20 mg). De toestand van de cliënt moet frequent geëvalueerd worden en de methadondosis hieraan getitreerd.

5 Richtlijnen bij heroïne-detoxificatie

De niet-farmacologische aanpak van heroïne onthoudingsverschijnselen bestaat uit:

- degelijke assessment en selectie van behandelingsaanpak;
- betrekken van de context van de cliënt: familie, vrienden, verslavingszorg, zelfhulpgroepen en peers;
- ondersteuning (psycho-educatie en ondersteunende counselling);
- monitoring (schema's onthoudingsverschijnselen en dagelijkse evaluatie zijn aanbevolen);
- contacten met diensten voor voortgezette behandeling.

Voorschrijven en toedienen van buprenorfine bij onthoudingsverschijnselen

- stel de startdosis uit tot tenminste 6 uur na het laatste heroïnegebruik en nog liever tot de cliënt de eerste tekenen vertoont van onthoudingsverschijnselen;
- dien dagelijks toe met dagelijkse klinische observatie;

- titreer dagelijks op basis van onthoudingsverschijnselen, craving, neveneffecten en ander druggebruik.

Ambulante setting

Volgend schema is een voorstel voor 4 tot 8 dagen (ambulante setting)

Dag	Voorgestelde dosis	Voorgestelde minimum- en maximumdosis
1	6 mg	4–8 mg
2	8 mg	4–12 mg
3	10 mg	4–16 mg
4	8 mg	2–12 mg
5	4 mg	0–8 mg
6	-	0–4 mg
7	-	0–2 mg
8	-	0–1 mg

Cliënten die verder heroïne blijven gebruiken gedurende de ambulante onthoudingsfase zullen voordeel hebben bij:

- verlenging van de ambulante onthoudingsfase, gespreid over verschillende weken;
- transfer naar een residentiële setting met detoxificatieprogramma;
- transfer naar een programma met een langdurige onderhoudsbehandeling.

Residentiële programma's voor detoxificatie

Pas de residentiële aanpak aan naargelang:

- de tijdsduur van de detoxificatiefase;
- de mogelijkheden op het vlak van monitoring en supervisie.

Voorstel voor een 7- à 8- daags medicatieschema

Dag	Voorstel medicatieschema	Totale dagdosis
1	4 mg bij start onthouding, indien nodig bijkomend 2 à 4 mg 's avonds	4–8 mg
2	4 mg, indien nodig bijkomend 2 à 4 mg 's avonds	4–8 mg
3	4 mg , indien nodig bijkomend 2 mg 's avonds	4–6 mg
4	2 mg, indien nodig bijkomend 2 mg 's avonds	0–4 mg
5	2 mg	0–2 mg
6	-	
7	-	
	Totaal	12–28 mg

Bijkomende medicatie

Aangezien buprenorfine effectief is in de aanpak van onthoudingsverschijnselen, zijn andere geneesmiddelen voor ontwenning in het algemeen niet nodig. Sommige cliënten klagen over slaapmoeilijkheden, maar in dit geval mogen slechts kleine hoeveelheden benzodiazepines voorgeschreven worden en dan liefst onder gesuperviseerde toediening. (Temazepam 10–20 mg,

maximum 2 dagen). Het gebruik van hoge dosissen benzodiazepines in combinatie met buprenorfine kan leiden tot een overdosis.

Opties voor behandeling na de detoxificatiefase

Detoxificatie alleen heeft weinig langetermijneffecten, en alle cliënten zouden in deze fase moeten gemotiveerd worden om te kiezen voor een langdurige behandeling.
Enkele opties zijn:

- diensten voor counselling;
- substitutie-onderhoudsbehandeling (methadon of buprenorfine);
- naltrexonebehandeling;
- zelfhulpgroepen (o.a. NA);
- residentiële behandelingsprogramma's.

Appendix 2

The subjective opiate withdrawal scale (SOWS) (30)

Datum: Tijdstip:

Gelieve alle 16 items te scoren zodat we weten hoe je je nu voelt

	Symptoom	Geen	Weinig	Mild	Ernstig	Erg
1	Ik voel me angstig	0	1	2	3	4
2	Ik moet geeuwen	0	1	2	3	4
3	Ik transpireer	0	1	2	3	4
4	Mijn ogen tranen	0	1	2	3	4
5	Mijn neus loopt	0	1	2	3	4
6	Ik heb regelmatig kippenvel	0	1	2	3	4
7	Ik beef	0	1	2	3	4
8	Ik heb warmteopwellingen	0	1	2	3	4
9	Ik heb koudegevoel	0	1	2	3	4
10	Mijn botten en spieren doen pijn	0	1	2	3	4
11	Ik ben onrustig	0	1	2	3	4
12	Ik voel me misselijk	0	1	2	3	4
13	Ik heb braakneigingen	0	1	2	3	4
14	Ik heb spiertrekkingen	0	1	2	3	4
15	Ik heb maagkrampen	0	1	2	3	4
16	Ik heb zin om te gebruiken	0	1	2	3	4

Objective opioïd withdrawl scale (OOWS) (30)

Observeer de patiënt gedurende 5 minuten
Geef dan een score voor elk item
Tel samen voor totale score

	Symptoom	Metingen	
1	Geeuwen	0 = geen geeuwen	1 = ≥ 1 geeuw
2	Neusloop	0 = < 3 neussnuivingen	1 = ≥ 3 snuivingen
3	Piloerectie (ter hoogte van armen)	0 = geen	1 = aanwezig
4	Transpireren	0= geen	1 = aanwezig
5	Lopende ogen	0 = geen	1 = aanwezig
6	Tremor (handen)	0 = geen	1 = aanwezig
7	Verwijde pupillen	0 = geen	1 = ≥ 3 mm
8	Warmte-koude-opwellingen	0 = geen	1 = koorts-koude rilling
9	Onrust	0 = geen	1 = dikwijls veranderen van houding
10	Braken	0 = geen	1 = aanwezig
11	Spiertrekkingen	0 = geen	1 = aanwezig
12	Buikkrampen	0 = geen	1 = buik vasthouden
13	Angstig	0 = geen	1 = mild tot ernstig

Appendix 3

KONINKLIJK BESLUIT TOT REGLEMENTERING VAN DE BEHANDELING MET VERVANGINGSMIDDELEN –IN ART. 4 BEPAALD ALS METHADON EN BUPRENORFINE.

SAMENVATTING
Het voorschrijven van deze medicatie valt onder **de drugwet van 24 februari 1921** welke een verbod legt op voorschrijven, toedienen of afleveren van geneesmiddelen die slaapmiddelen, verdovende middelen of psychotrope stoffen bevatten die afhankelijkheid kunnen teweegbrengen, onderhouden of verergeren en **het Koninklijk Besluit van 31 december 1930** dat stelt dat het «zonder noodzakelijkheid voorschrijven» van hogergenoemde stoffen strafbaar is.
In oktober 1994 heeft een consensusconferentie de onderhoudsbehandeling met methadon of buprenorfine als een effectieve behandeling voor heroïneverslaving erkend en de noodzakelijke behandelmodaliteiten omschreven. De afgelopen decennia heeft de substitutiebehandeling erkenning gekregen in de internationale, medische wereld. In maart 2004 publiceerde de WHO een rapport waarin ook zij de aandacht vroeg voor behandeling van drugverslaafden met effectieve behandelingen zoals substitutiemedicatie en psychosociale therapie.

De Federale Overheidsdienst Volksgezondheid heeft op 19 maart 2004 een **Koninklijk Besluit tot reglementering van de behandeling met vervangingsmiddelen** gepubliceerd. De algemene strekking van de tekst van de consensusconferentie wordt door het Koninklijk Besluit bevestigd en in wettelijke bepalingen vastgelegd.

Deze zijn:
Artikel 1: de Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid is belast met de uitvoering van dit K.B.

Artikel 2: bepaalt dat artsen die behandelingen met methadon of buprenorfine voorschrijven aan **voorwaarden** moeten voldoen en zich moeten **registreren**. Met de registratie verbindt de arts zich tot een omschreven vorm van praktijkvoering.

Deze **voorwaarden zijn**:
§1. Hier wordt een onderscheid gemaakt tussen artsen die «gewoonlijk» substitutiebehandelingen voorschrijven en «elke arts» die substitutiebehandelingen voorschrijft.
- «gewoonlijk»: voor geneesheer-specialisten en erkende huisartsen die:
  a) een specifieke opleiding gevolgd hebben **of** op dit moment expertise hebben;
  b) het bewijs leveren dat zij een continue opleiding volgen, artikels lezen in verband met deze materie en deelnemen aan de activiteiten van een erkend centrum of erkend netwerk;
- voor «elke arts» geldt (b).

§2. Elke arts die behandelingen met vervangingsmiddelen voorschrijft, moet geregistreerd zijn bij een erkend centrum of netwerk en zich hierbij verbinden tot een omschreven vorm van verantwoorde praktijkvoering:
1) de patiënten te behandelen met methadon of buprenorfine conform de geldende wetenschappelijke aanbevelingen;
2) te waken over hun psychosociale begeleiding;

3) een medisch dossier bijhouden over de patiënt met vermelding van zijn kenmerken, evolutie en opvolging, over de voorgeschreven behandeling met vermelding van dosering en toedieningsmodaliteiten, over de gevraagde multidisciplinaire of gespecialiseerde adviezen.Deze zijn opvraagbaar door het erkend centrum of netwerk.
   Deze registratie van de arts wordt meegedeeld aan het IFB, de bevoegde farmaceutisch inspecteur en Geneeskundige Commissie.

Artikel 3: beschrijft de erkenningscriteria voor «de centra voor opvang van toxicomanen «en de netwerken voor opvang van druggebruikers. Deze worden door de Minister erkend voor maximum 5 jaar voor de taken die hen door dit besluit zijn toebedeeld.
De gespecialiseerde centra, door het RIZIV erkend voor de behandeling van drugverslaafden met substitutiemedicatie, de ziekenhuizen en gespecialiseerde ziekenhuisdiensten zijn eveneens erkend voor de taken die hen door dit besluit zijn toebedeeld.

Artikel 5, 6 en 7: methadon of buprenorfine worden door een officina-apotheker afgeleverd in een kindveilige verpakking. Volgens de algemene regel wordt deze medicatie dagelijks en onder toezicht van de apotheker in de apotheek of van een zorgverstrekker in een centrum ingenomen. Ze wordt oraal ingenomen.
De voorschrijvende arts kan van deze toedieningsregel afwijken indien de medische of psychosociale toestand van de patiënt dit rechtvaardigt.

Artikel 8: de apotheker of zorgverstrekker die het geneesmiddel toedient, verwittigt onverwijld de voorschrijvende arts indien de patiënt deze voorwaarden van aflevering en toediening niet nakomt.

Artikel 9: om het dubbel voorschrijven van methadon of buprenorfine te ontdekken en met het oog op verwerking voor wetenschappelijk en epidemiologisch onderzoek, worden de gegevens van elk voorschrift van methadon en buprenorfine verzameld en geregistreerd door de tariferingsdiensten en geanonimiseerd overgemaakt aan het Instituut voor Farmaco-epidemiologie van België.
Wanneer het Instituut voor Farmaco-epidemiologie van België vaststelt dat een identieke patiëntcode voorkomt bij namen van verschillende artsen, neemt het onmiddellijk contact op met de artsen, met de bevoegde Geneeskundige Commissie en met de tariferingsdienst die de naam van de patiënt onmiddellijk aan de voorschrijver overmaakt.

De technische aspecten van deze registratie worden behandeld in een technische cel, ingericht in de schoot van de Cel Gezondheidsbeleid Drugs.

Artikel 11, 12, 13 14, 15 en 16: een arts mag maximum 150 verschillende patiënten per jaar behandelen met methadon of buprenorfine.
Patiënten wiens verblijfplaats buiten het Belgisch grondgebied ligt, dienen een verklaring te geven van een bevoegd centrum of netwerk in het land van verblijfplaats, waaruit blijkt dat de patiënt wel degelijk dat centrum heeft geraadpleegd.

Voor gedetineerde druggebruikers kunnen afwijkingen worden gemaakt.

Het KB van 31 mei 1985 wordt gewijzigd conform de artikels van dit KB.

De apotheek die substitutiemedicatie aflevert aan een centrum of gemeenschap, dient zich in dezelfde of aangrenzende gemeente te bevinden.

Literatuurlijst

1 Walsh S. Review: The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. Drug and alcohol dependence 70 S13-S27. (2003)

2 Lintzeris N et al. Clinical guidelines: buprenorfine treatment of heroin dependence (Royal Australian College of General Practioners, the Royal Australian College of Physicians and the Australian Professional Society on Alcohol and other Drugs) (March 2001)

3 Warren KL. Bickel, Maxine l. Stitzer, George E. Bigelow, Ira A. Liebson, Donald R. Jasinski and Rolley E. Johnson. Buprenorfine: dose-related blockade of opioïd challenge effects in opioïd dependent humans. Department of psychiatry and behavioural sciences, JOHNS Hopkins University School of medicine. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Vol.247.No1. (1988)

4 Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Issue 2: buprenorfine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opoïd dependence. The Cochrane Library 2003.

5 Ling Walter, MD.Wesson DR, Charuvastra VC et al. A Controlled Trial Comparing buprenorfine and Methadone Maintenance in Opioïd Dependence. Addiction 93; 475-486 (1998).

6 Fischer Gabriele. Buprenorfine versus methadone maintenance for the treatment of opioïd dependence. Addiction 94(9) 1337-1347. (1999)

7 Petitjean Sylvie et al. Research report: Double-blind randomised trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence; Drug and Alcohol dependence 62 97-104. (2001)

8 Royal College of General Practitioners: Guidance for the use of buprenorfine for the treatment of opioïd dependence in primary care. SMMGP (February 2004).

9 Medicamenteuze interventies bij drugsverslaafden. Gezondheidsraad Nederland (2003)

10 Gowing, L., Ali, R. et White J. Buprenorphine for the management of opioïd withdrawal" (Cochrane Review) The Cochrane Library. Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd. (2004).

11 Mattick Richard P. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomised double-blind trial with 405 opioïd-dependent patients. Addiction 2003.

12 Pani Pier Paola. Buprenorfine: a controlled clinical trial in the treatment of opioïd dependence. Drug and alcohol Dependence (1999).

13 Strain Eric C. Comparison of buprenorfine and methadone in the treatment of opioïd dependence. American Journal of Psychiatry. (1994).

14 Strain Eric C. Comparison of buprenorfine and methadone in the treatment of opioïd dependence: Self-Reports, urinalysis and Addiction Severity Index. Journal of Clinical Psychopharmacology (1996).

15 Ficher G. Buprenorfine maintenance: Office-based treatment with addiction clinic support. European Addiction Research. 10:105-111.(2004).

16 Kosten Thomas R., Schottenfeld Richard et al. Prognostic factors in buprenorfine versus Methadone-Maintained patients. Journal of Nervous and Mental Disease. (1998).

17 Montoya Ivan D. Randomized trial of buprenophine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence. Clinical Pharmacology & therapeutics; 75(1): 34-48. (2004)

18 Pickworth Wallace B. Subj and physiologic effects of intravenous buprenorfine in humans. NIDA (1992).

19 Huestis M. , Umbricht A et al. Safety of buprenorfine : Ceiling for cardiorespiratory and subjective effects at high IV doses. NIDA Intramural Research Program.

20 Nielsen S en Taylo D, Monash University, Australia; The effect op buprenorphine and benzodiazepines on respiration in the rat. Drug and alcohol Dependence, Volume 79, p 95-101.(2005).

21 Kintz P. Toxicologie et Pharmacologie Médico-légales (Forensic toxicology and pharmacology) Collection Option Bio. Paris : Elsevier (1998)

22 Pirnay S. A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorfine-associated and 35 methadone-associated deaths. Addiction 99.978-988.2004.

23 Tzchentke M. Behavioral pharmacology of buprenorfine with a focus on preclinical models of reward and addiction; Psychomarcalogy 2002.

24 Pickworth Wallace B,. Subjective and physiologic effects of intravenous buprenorfine in humans. NIDA (1992).

25 Courty P. Buprenorfine haut dosage et pratiques d'injections à propos d'une enquête auprès de 303 personnes. Annual. Medicine. Interne, 2003. 154 Hors série 1 pp. 1535-1545.

26 De dupla; Suivi de patients pharmacodépendants aux opiacés traits par buprénorphine haut dosage à partir de réseaux de soins. Annual Medicine. Interne, A. pp.

27 Duburcq A.; Suivi à 2 ans d'une cohorte de patients sous buprenorfine haut dosage. Resultats de l'étude SPESUB (suivi pharmaco-épidemiologique du subutex en médecine de ville).

28 Fontaa V. Persistence de la pratique d'injections chez des patients substitutes par methadone ou buprénorphine haut dosage. Etude de 600 cas. Annual Medicine Interne 2001 152 suppl. Au n 7 pp 2559-2569A27-A3.

29 Jenkinson R. A., Clark N. C., Fry C.l., Dobbin M. Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? Addiction, 100, 197-20.

30 Handelsman, L., Cochrane, K. J., Aronson, M. J. et al.
Two New Rating Scales for Opiate Withdrawal, American Journal of Alcohol Abuse, 13, 293-308. (1987)